

Aus der Medizinischen Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen

(Direktoren: Prof. Dr. Kühn, Prof. Dr. Lasch, Prof. Dr. Dengler)

Zur Pathogenese der hämorrhagischen Diathese
bei der peroralen Dichloraethanvergiftung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Roswitha Schmitt
aus Stockach

Gießen 1968-

1969

**Aus der Medizinischen Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen**

(Direktoren: Prof. Dr. Kühn, Prof. Dr. Lasch, Prof. Dr. Dengler)

**Zur Pathogenese der hämorrhagischen Diathese
bei der peroralen Dichloraethanvergiftung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Roswitha Schmitt
aus Stockach

Gießen 1968



Dekan: Prof. Dr. med. H. Rettig
Referent: Prof. Dr. med. H. G. Lasch
Korreferent: Prof. Dr. med. E. Habermann
Tag der mündlichen Prüfung: 17. März 1969

INHALTSVERZEICHNIS

VERZEICHNIS

VERZEICHNIS

VERZEICHNIS

VERZEICHNIS

MEINEN ELTERN

VERZEICHNIS

VERZEICHNIS

VERZEICHNIS

VERZEICHNIS

VERZEICHNIS

VERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
KASUISTIK	5
TIERVERSUCHE	17
GERINNUNGSANALYSE	21
ERGEBNISSE DER TIERVERSUCHE	33
ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER TIERVERSUCHE	36
DISKUSSION	38
ZUSAMMENFASSUNG	58
LITERATUR	60

E I N L E I T U N G

Akute Vergiftungen durch den halogenierten Kohlenwasserstoff D i c h l o r a e t h a n ($\text{CH}_2\text{Cl} - \text{CH}_2\text{Cl}$) kommen nicht sehr häufig vor. Um so tragischer trifft es den Einzelfall, als diese Substanz, ähnlich wie Tetrachlorkohlenstoff oder Chloroform den gesamten Organismus, insbesondere Leber, Herz und Nieren lebensbedrohlich schädigt.

Dichloraethan ist eine bei 84 Grad Celsius siedende Flüssigkeit von chloroformähnlichem Geruch, die schwer löslich in Wasser ist.

Wegen seiner Fettlöslichkeit dient es in der Hauptsache gewerblichen Zwecken z. B. zur Fettextraktion, Lösung von Plastikmaterialien und als Reinigungsmittel, ferner als Schädlingsbekämpfungsmittel und zusammen mit Tetrachlorkohlenstoff als Feuerlöschmittel.

Wegen seines hautreizenden und hyperämisierenden Effektes kommt Dichloraethan in der Pharmazie in verschiedenen Einreibemitteln zur Anwendung (Mikanol, Marament).

Intoxikationen können durch Inhalation oder durch perorale Einnahme entstehen.

Die narkotisierende Wirkung von Dichloraethan ist bekannt, wurde aber wegen der hohen Toxizität dieser Substanz klinisch nicht angewendet.

Die erste menschliche Dichloraethanvergiftung beschrieb JORDI (1) 1944. Der typische Verlauf der Intoxikation weist drei Stadien auf:

1. Narkotisierendes Stadium
2. Nach einem Intervall der Besserung kommt es zu gastro-intestinalen Störungen mit blutigen Durchfällen, Darmkoliken und zu einer nekrotisierenden Nephropathie mit Anurie und Urämie. Ferner sind Herzrhythmusstörungen und eine schwere hämorrhagische Diathese beschrieben worden.
3. Eine genügend hohe Giftdosis führt zur akuten gelben Leberdystrophie.

Dieser Verlauf der Dichloraethanvergiftung kommt in allen seitdem beschriebenen Fällen in mehr oder weniger ausgeprägter Form zum Ausdruck. So berichtete z. B. STUHLERT (2) über drei Fälle von "Frikol"-Vergiftung durch perorale Einnahme (Dichloraethan enthaltendes Gesichtswasser), von welchen zwei tödlich verliefen; ein Patient konnte geheilt werden, der angeblich sofort nach der Einnahme das Gift mit mehreren

Glas Bier wieder ausgeschwemmt habe. BRASS (3) berichtete über 2 Fälle von Dichloraethanvergiftung durch Inhalation bei undichten Leitungsrohren und FRIESE und SESSNER (4) über 2 Fälle von "Mikanol^R" - Vergiftung (Dichloraethan enthaltendes Einreibemittel) durch perorale Einnahme.

Folgende Symptome sind jeweils mehreren dieser Fälle gemeinsam:

Blässe der Haut, Zyanose der Lippen und Schleimhäute, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Tachycardie, Schmerzen in der Magengegend und im rechten Oberbauch, Leukozytose, Proteinurie sowie Exitus letalis durch Atemlähmung und Kreislaufversagen.

Bei der Autopsie zeigen sich in fast allen Fällen eine fettige Degeneration der Leber, besonders der Leberzellen bis zur Nekrose, Veränderungen der Nieren im Sinne einer nekrotisierenden, "glomerulär - tubulären Nephrose", hämorrhagische Entzündungserscheinungen im Bereich des Magen-Darmtraktes mit Schleimhautabstoßung, bei verschiedenen Fällen Schwellungen und Blutungen auch im Gehirn. Diese Erscheinungen hängen bei den genannten Fällen von der Einwirkungszeit des Giftes ab. So zeigt sich, daß es bei kürzerer Einwirkungszeit zu Nekrosen, bei längerer auch zu Verfettung im Bereich von Nieren, Herz und Gehirngefäßen kommt. Trotz zahlreicher gemeinsamer Symptome unterscheiden

sich die einzelnen Fälle teilweise durch interessante Varianten. So berichtete STUHLERT bei einem seiner Fälle über massive Blutungen in die Halsmuskulatur neben kleineren Blutungen in die Alveolen und in das Gehirn.

Bei einem tödlich verlaufenden Fall fiel bei der Autopsie besonders die Dilatation des linken Herzens auf. Bei einem von BRASS beschriebenen Fall fanden sich bei der Autopsie bis zu faustgroße Leberkavernen und eine histologisch gesicherte feintropfige Leberzellverfettung. Daneben bestanden bei diesem Fall subperikardiale und subendokardiale Blutungen. Klinisch auffallend war die Anurie schon kurze Zeit nach der Intoxikation. Die Katheterisierung ergab nur wenige ccm eines alkalischen Harns. FRIESE und SESSNER unterstrichen die Bedeutung des Kreislaufschocks, der besonders bei einem ihrer Fälle schon wenige Stunden nach Einnahme des Giftes trotz gezielter Therapie zum Exitus führte.

Was uns im folgenden besonders interessiert, ist die Pathogenese der wiederholt beobachteten hämorrhagischen Diathese.

Ein jüngst in der Medizinischen Universitätsklinik in Gießen beobachteter Fall einer Dichloraethanintoxikation und tierexperimentelle Dichloraethanvergiftungen sind Gegenstand dieser Arbeit, in der die genannte Frage näher beleuchtet werden soll.

K A S U I S T I K :

Es handelt sich um einen 57 Jahre alten Mann, der wahrscheinlich in suicidalen Absicht ca. 20 ml "Marament", ein Dichloraethan enthaltendes Rheumamittel, getrunken hat. Durch einen Schrei aufmerksam geworden, beobachtet die Wirtin des geschiedenen Mannes zunehmende Übelkeit, Erbrechen und Somnolenz. Eine Stunde danach (20 Uhr) erfolgt die stationäre Klinikaufnahme.

Die genaue Zusammensetzung von "Marament" ist folgende:

100 g Dichloraethan
0,2 g Methylsalicylat
2 g Fichtennadelöl
1 g Kampfer
0,05 mg Toxine der Naja tripudians (Brillenschlange)

ad 100 ml Emulgator.

Kurze Anamnese des Patienten nach Aussage der Wirtin und der Schwester:

Vor 12 Jahren Ulcus ventriculi, Magenresektion nach Billroth II. Wegen postoperativer Darmverschlingung . Anlegen eines Anus praeternaturalis, der später rückverlegt wurde. Danach habe der Patient immer wieder über Magenbeschwerden geklagt, in den letzten Wochen habe er kaum Speisen zu sich genommen. In letzter Zeit seien außerdem rheumatische Beschwerden im Rücken aufgetreten.

Die klinische Durchuntersuchung bei der stationären Aufnahme ergibt:

Der blaßgrau aussehende Patient befindet sich in einem reduzierten EZ und schlechtem AZ; er ist somnolent. Er erbricht eine Nierenschale voll galligen Sekretes und entleert während der ersten halben Stunde zweimal massiv Stuhl. Es können jedoch weder ein Ikterus oder Ödeme, noch Blutungen oder Lymphknotenschwellungen festgestellt werden. Die Schleimhäute sind gut durchblutet, die Lippen zeigen eine leichte Zyanose.

Kopf und Hals o. B.

Thorax:

Perkutorisch und auskultatorisch findet man über den Lungen die Zeichen eines Lungenemphysems mit tiefstehenden Lungengrenzen und geringer Zwerchfellverschieblichkeit, der Thorax ist aber seitengleich und ausreichend beatmet.

Cor:

Herzaktion regelmäßig, Frequenz 84/min. Töne leise. Herz perkutorisch nicht verbreitert. RR bei der Aufnahme 140/80 mmHg. Im Aufnahme-EKG zeigt sich außer einer ventrikulären Extrasystole kein krankhafter Befund.

Abdomen:

Reizlose mediane Narbe nach Billroth II mit kleiner Narbenhernie. Leber fraglich um 3 Querfinger unter dem rechten Rippenbogen durchzutasten. Auf Druck im epigastrischen Winkel zeigt der Patient spontane Abwehrreaktion.

Extremitäten:

Aktiv und passiv frei beweglich.

ZNS:

Die physiologischen Reflexe sind seitengleich gut auslösbar, pathologische Reflexe fehlen.

Da das eingenommene Gift zunächst nicht bekannt ist, wird die Therapie mit einer sorgfältigen Magenspülung sowie Infusionen von 1500 ml 5 %-iger Ringer-Lösung eingeleitet. Ferner werden dem Patienten Strophanthin (1/8 mg) und 20 mg Psyquil injiziert. Die Antibiotica-Prophylaxe besteht in einer intramuskulären Gabe von 1 g Leukomycin.

Verlauf:

Die Nacht verbringt der Patient in unverändertem Zustand. Am frühen Morgen des folgenden Tages ist er voll ansprechbar. Erst jetzt kann der Name des eingenommenen Mittels in Erfahrung gebracht werden. Gegen 8³⁰ Uhr verschlechtert sich der Zustand des Patienten plötzlich. Es kommt über eine Phase von Dys- und Orthopnoe mit zunehmender Bewußtseinsstrübung gegen 9³⁰ Uhr zum Herzstillstand. Sofortige extrathorakale Herzmassage über insgesamt 25 Min. und gleichzeitige künstliche Sauerstoffbeatmung (Intubation) bringen die Herzaktion wieder in Gang. Im EKG zeigt sich das Bild eines totalen av-Blocks mit regelmäßiger Kammerfrequenz von 70/min und, soweit erkennbar, einer Vorhoffrequenz von 75/min. Durch i.v.-Injektionen von insgesamt 5 ml Alupent kann der av-Block innerhalb einer halben Stunde beseitigt und ein Sinusrhythmus von 110/min erreicht werden.

In den Brustwandableitungen kommt ein kompletter Rechtsschenkelblock bei überdrehtem Linkstyp zur Darstellung. Es werden auch wieder vereinzelte ventriculäre Extrasystolen registriert.

Für einen frischen Infarkt findet sich kein Anhalt.

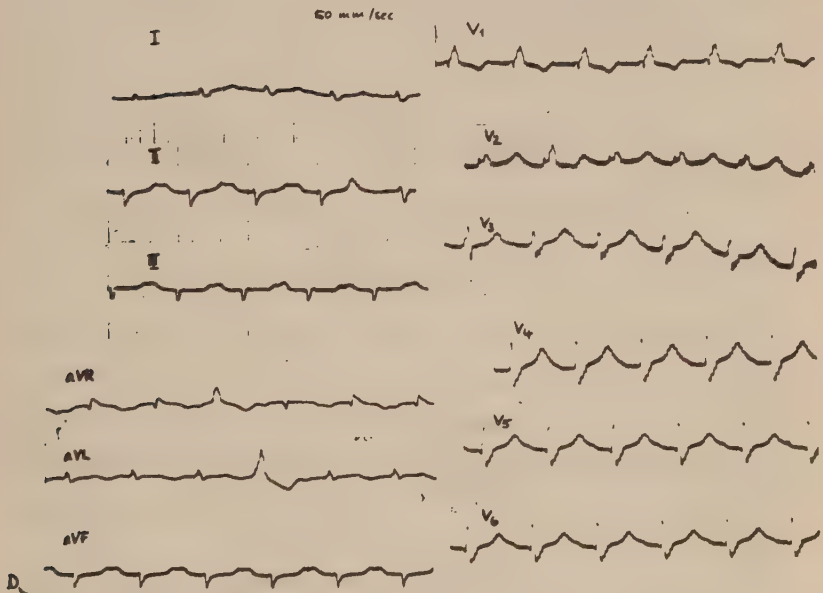


Abb. 1: EKG vom 5. 11. 66, 10⁵³ - 10⁵⁸ Uhr.

Die nicht simultan registrierten Ableitungen zeigen zunächst eine Sinustachykardie mit vereinzelten ventriculären Extrasystolen. Inkompletter Rechtsschenkelblock, der auf ein akutes Cor pulmonale hinweisen kann.

Nach der erfolgreichen Reanimation bereitet es jedoch die größten Schwierigkeiten, den Blutdruck aufrecht zu erhalten. Trotz hohen Dosen von Arterenol und Hypertensin sowie großen Flüssigkeitsmengen kommt es im Laufe des Tages zu weiterer Verschlechterung des Zustandes.

Siehe folgendes Schema!

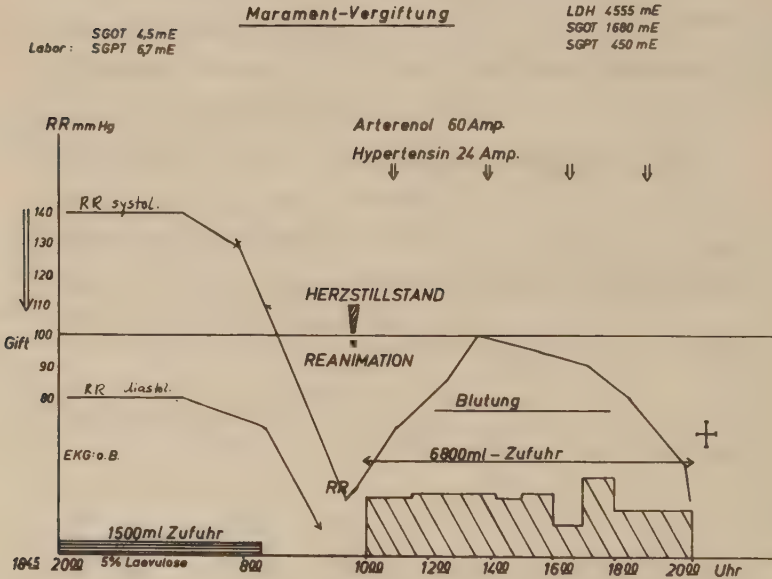


Abb. 2

Gegen 15^h macht sich die hämorrhagische Diathese bemerkbar. Neben massivem Bluterbrechen und unstillbaren Blutungen aus Venenpunktionen können ca. 1,5 Liter blutigen Mageninhaltes abgesaugt werden. Die Herzaktion erfolgt jetzt abwechselnd als Sinusrhythmus und als Knotenrhythmus.

Die blutchemischen Werte entwickeln sich folgendermaßen: Bei der Aufnahme liegen die SGOT mit 4,5 mE und die SGPT mit 6,7 mE im Normbereich. Die nach Feststellung der ausgedehnten hämorrhagischen Diathese durchgeführte Gerinnungsanalyse ergibt, daß ca. 20 Stunden nach Einnahme von Marament die Faktoren II, V und VII stark abgefallen sind. Die Thrombozyten sind mit $14300/\text{mm}^3$ maximal erniedrigt. Auch ist der Nachweis von Fibrinogen mit der Tyrosin-Tryptophanmethode zu diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich. Die immunologische Bestimmung nach PIPER zeigt, daß die spontane Fibrinolyse auf das Vierfache der Norm angestiegen ist.

Die folgende Tabelle möge die blutchemischen Werte in der Gesamtheit wiedergeben:

Tab.: Laborbefunde bei einer tödlichen Dichloraethan-
vergiftung:

	am 4.11. 19 Uhr	am 5.11.15 Uhr	am 5.11.18 Uhr
SGOT	4,5 mE		1680 mE
SGPT	6,7 mE		450 mE
LDH			4555 mE
Bilirubin			1,37 mg%
Harnstoff			32 mg%
Cholesterin			76 mg%
Fibrinogen		0 mg%	16 mg%
Prothrombin		<10 %	<10 %
Faktor V		<10 %	<10 %
Faktor VII		<10 %	<10 %
Faktor XIII		0	
Thrombozyten		14300	20000
Fibrinolyse		4-fach gesteigert	
Proaktivator		<10 %	
TEG R-Zeit			
K-Zeit			
M _E			
Thrombinzeit		59 sec.	

In der Annahme einer Verbrauchskoagulopathie mit sekundärer Hyperfibrinolyse wird dem Patienten Heparin im Dauertropf (5000 E/400 ml) infundiert. Gleichzeitig wird antifibrinolytisch mit Epsilon-Aminocapronsäure behandelt. Auch nach einer zusätzlichen Infusion einer Cohn'schen Fraktion, worauf das Fibrinogen zwar von gleichsam 0 mg% auf 16 mg% ansteigt, bleiben die Faktoren II, V, VII und die Thrombozyten therapieresistent abgesunken. Jetzt kommt die enorme Leberschädigung auch in dem Verhalten der Transaminasen zum Ausdruck.

Die LDH steigt auf 4555 mE,
die SGOT " " 1680 mE,
die SGPT " " 450 mE an.

Bevor noch weitere Befunde hinsichtlich der Hämostase erhoben werden können, stirbt der Patient am Tag nach der stationären Aufnahme trotz intensiver Therapie im Herz-Kreislaufversagen um 20¹⁰ Uhr. Die Nierenfunktion ist bis zum Tode intakt.

Praefinal besteht bei dem Patienten eine sowohl metabolische als auch respiratorische Acidose (pH 6,8) und dies trotz vorangegangener Infusion von insgesamt 920 mval Natrium-Bikarbonat.

Sektionsbefund:

Die Sektion ergibt eine Hypertrophie beider Herzkammern mit Dilatation des rechten Ventrikels, ausgedehnte Blutungen unter das Epikard sowie unter das Endokard und in das Myokard. Außerdem bestehen eine geringe Arteriosklerose der Coronararterien und eine Lipomatosis cordis.

Histologisch zeigen die gering verbreiterten Herzmuskelfasern plumpe, hyperchromatische Kerne.

Weiter kommen bei der Sektion in den emphysematisch veränderten Lungen eine massive Blutstauung und ein Lungenödem zum Vorschein, ferner Pleuraverwachsungen beiderseits und Pleurakuppenschwielen mit schiefriger Induration. Zusätzlich finden sich Zeichen einer katarrhalischen Bronchitis. Links bestehen ein flächenhaftes, subpleurales Hämatom (bedingt durch eine Rippenserienfraktur während der Herzmassage) sowie ein Hämatothorax (150 ccm).

Histologisch findet man die Lungenkapillaren dicht mit zellhaltigen Thromben angefüllt. Weitgehender Verlust der Alveolarsepten als Zeichen eines substantiellen Lungenemphysems.

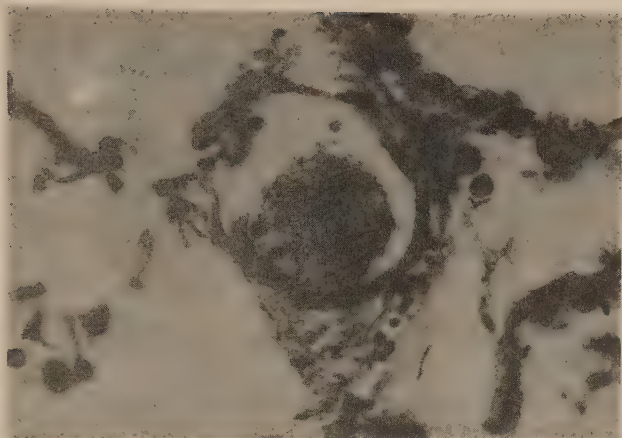


Abb. 3: Hyaliner Thrombus in Lungengefäß
(Goldner Trichromfärbung, 355-fache Vergrößerung)

Weitere Befunde:

Flächenhafte Schleimhautblutungen im Bereich des Ösophagus und des Restmagens (Zustand nach Billroth II), Rectusdiastase im Unterbauch mit flächenhaften Verwachsungen des Coecums sowie des unteren Colons ascendens mit der vorderen Bauchwand in diesem Bereich. Strangförmige Verwachsungen zwischen einzelnen Dünndarmschlingen, Darmwandblutungen in Teilen des Jejunums. Petechien in Coecum und Colon ascendens.

Den eindruckvollsten, und bei dieser Art von Intoxikation auch erwarteten Befund ergibt die vergrößerte Leber (1800 g), die makroskopisch das Bild der akuten gelben Leberdystrophie mit Blutstauung aufweist, mit schlaffer Konsistenz und Verfettung bei unregelmäßig gelbbrauner Fleckung der Schnittfläche.

Histologisch findet sich eine Verfettung im Zentrum der Läppchen, so daß der Läppchenaufbau nur noch schattenhaft erkennbar ist. In den periportaln Feldern wenige Rundzellen.

Die Milz ist atrophiert, die Kapsel hyalin verdickt. Die linke Niere weist eine 2,5 x 4 cm große pyelonephritische Narbe auf bei einer Nierenrindenverfettung und einer Vacatwucherung des Nierenbeckenfettgewebes. Ferner finden sich eine Cholelithiasis, Schleimhautblutungen des Rectums dicht oberhalb des Anlringes, eine mittelgradige Arteriosklerose der Aorta und eine geringe Blutstauung des Gehirns.

T I E R V E R S U C H E

Der Thrombozytensturz bzw. die komplette Thrombozytolyse, wie sie im Falle des beschriebenen Patienten zur Beobachtung kommt, kann in vitro mit 0,1 ml Marament auf 5,0 ml Citratblut imitiert werden.

In anschließenden Tierversuchen soll eruiert werden, ob sich durch Dichloraethan auch in vivo im tierischen Organismus Veränderungen wie bei dem beschriebenen Fall, insbesondere, ob sich auch beim Kaninchen mit Dichloraethan per os eine Verbrauchskoagulopathie hervorrufen läßt.

Aus den relativ wenigen in der Literatur berichteten Fällen wissen wir, daß nicht bei allen tödlich verlaufenen Vergiftungen dieser Art eine hämorrhagische Diathese erwähnt oder beobachtet wurde. Vielleicht fahndete man in Unkenntnis des komplexen Geschehens des Gerinnungssystems nicht nach latenten Blutungen oder man sah die eventuell massiven Blutungen, besonders des Magen-Darmtraktes, die oft erst autoptisch nachgewiesen wurden, als selbstverständliche Folgen einer Bildungsstörung der Gerinnungsfaktoren in der dystroph veränderten Leber an.

Wir müssen uns schließlich fragen, ob nach den heutigen Kenntnissen über die möglichen Störungen der Blutgerinnung bei einer Vergiftung mit Dichloraethan oder bei anderen auf den Organismus ähnlich wirkenden halogenierten Kohlenwasserstoffen in genügend hoher Dosis in jedem Falle eine Verbrauchskoagulopathie zur Entwicklung kommen muß.

Ferner wird bei den folgenden Tierversuchen besondere Aufmerksamkeit den kardialen Erscheinungen geschenkt, vor allem wird nach Herzrhythmusstörungen gefahndet.

Methodik und Versuchsanordnung:

Die Untersuchungen werden an jungen Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von 2 - 3,5 kg durchgeführt.

Die Ernährung der Versuchstiere erfolgt mit "Altromin"-K, einem Trockenfutter für Kaninchen des Spezialfutterwerkes Altrogge in Lage/Lippe. "Altromin"-K enthält 10 % Wasser, 18,2 % Rohprotein, 4,9 % Fett, 13,9 % Rohfaser, 7,5 % Asche und 45,5 % stickstofffreie Substanzen. Mineralien und Vitamine sind in dieser Diät ausreichend vorhanden.

Trinkwasser wie Futter werden nach Belieben angeboten. Das Wasser enthält zur Coccidiose-Prophylaxe 0,15 %

Sulfa K Doenhardt (Sulfaquinoxalin mit Vitamin-K-Zusatz des Therapogen-Werkes Max Doenhardt in Köln).

Um wiederholte Blutentnahmen ohne jeweils neuerliche Venen- oder Herzpunktionen und ohne Verunreinigung des Blutes mit Gewebethrombokinase durchführen zu können, wird ein mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllter Polyvinylchlorid-Katheter "Erkal-Elasto" mit einem äußeren Durchmesser von 1 mm und einem Lumen von 0,5 mm nach der Methode von RODRIGUEZ-ERDMANN (5) von der mittleren oder marginalen Vene des einen Ohres aus bis in das rechte Herz oder die Vena cava superior oder inferior geschoben. Die erforderliche Venäsectio wird in Lokalanästhesie mit 1 %igem Novocain vorgenommen. Nach der Blutentnahme wird das Lumen des Katheters erneut mit physiologischer Kochsalzlösung oder Ringer-Lösung gefüllt und der Katheter am distalen Ende abgebunden, so daß kein Blut in ihn eindringen und ihn thrombotisch verlegen kann. Das freiliegende Stück des Katheters wird mit Heftpflaster auf dem Ohr des Kaninchens fixiert; danach kann sich das Tier in seinem Stall frei bewegen. Mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe werden die benötigten Blutmengen direkt in die Zentrifugengläser abgesaugt.

Insgesamt 9 Kaninchen wird nun eine einmalige Gabe von Dichloraethan (von 0,5 ml - 1,0 ml pro kg Körpergewicht) peroral mit einer Sonde appliziert.

Dichloraethan ist im Handel erhältlich.

Bei den Tierexperimenten werden Blutgerinnung, Serum-LDH, Hämatokrit, Hämoglobin, Blutzucker und Harnstoff untersucht.

Für die Gerinnungsanalyse werden jeweils 2,25 ml Blut aus dem Ohrvenenkatheter in ein silikoniertes Zentrifugenglas mit einer Markierung bei 2,5 ml abgesaugt, das bereits 0,25 ml 3,8 %iges Natrium citricum enthält. Das Citratblut wird sorgfältig durchmischt und innerhalb der nächsten 3 Stunden untersucht.

Bei jedem Versuchstier wird die innerhalb einer Versuchsanordnung entnommene Blutmenge durch Injektion einer etwa gleichen Menge von physiologischer Kochsalz- oder Ringerlösung ersetzt, um den Einfluß der Blutentnahmen auf Kreislaufeinstellung und Stoffwechsel zu mildern.

GERINNUNGSANALYSE

1. Thrombelastographie:

Einen Überblick des Gerinnungsablaufs liefert das Thrombelastogramm (TEG) nach HARTERT (6).

Dazu wird rekalkifiziertes Citratblut verwendet. Dieser Globaltest hat den Vorteil, daß dabei alle Phasen der Blutgerinnung erfaßt werden. Die R-Zeit des TEG entspricht der Gerinnungszeit, die vergeht, bis sich die ersten Fibrinfäden bilden. Die K-Zeit im TEG gibt weitere Auskunft über die Gerinnsselbildung; sie ist von den Faktoren der Vorphase der Blutgerinnung abhängig und ermöglicht eine Aussage über die Thrombokinasebildung.

Die maximale Thrombusfestigkeit M_E ist von der Zahl und Integrität der Thrombozyten, dem Fibrinogenspiegel und dem fibrinstabilisierenden Faktor (Faktor XIII) abhängig.

2. Faktorenbestimmung:

Das Plasmafibrinogen wird bestimmt, indem man es durch Zusatz einer Thrombinlösung in Fibrin überführt. Das Fibringerinnsel wird auf einem angerauhten Glasstab aufgewickelt und gewaschen. Nach Auflösung in Natronlauge

kann der Tyrosingehalt des entstandenen Fibrins mit Hilfe von Folin-Ciocalteuschem Reagenz ermittelt werden.

Die Menge des Fibrinogens wird aus einer Tyrosinbezugs-kurve errechnet.

Die Plasmafaktoren Prothrombin, Faktor V und Faktor VII werden anhand der Geschwindigkeit der Thrombinbildung mit Hilfe eines Einphasenverfahrens und der Reagenzien der Behringwerke bestimmt (7).

3. Thrombozytenuntersuchungen:

Die Thrombozyten werden mit Hilfe eines Phasenkontrast-mikroskopes in einer Neubauer- oder Bürker-Zählkammer gezählt (8).

Die folgenden Tabellen geben die ermittelten Werte der Gerinnungsanalyse sowie der Gesamt-LDH, des Hämatokrit und des Hämoglobins im Laufe der Versuche an den genannten 9 Kaninchen wieder.

Im Anschluß daran folgt eine Tabelle der gefundenen Mittelwerte und eine graphische Aufzeichnung derselben.

Tabelle I - Thrombozyten

	Leerwert	1/2 St.	1 St.	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	10 St.	12 St.	24 St.
K ₁	197.000	123.600	128.000	---	85.000	79.200	41.800	26.400	---	---
K ₂	186.000	172.000	---	---	132.000	128.400	---	---	44.000	104.500
K ₃	48.200	58.000	36.000	40.700	49.500	---	---	36.200	---	---
K ₄	110.000	---	96.800	98.300	---	---	---	---	---	---
K ₅	186.000	158.000	---	---	---	---	---	---	158.000	---
K ₆	180.000	186.000	---	22.000	---	---	---	---	81.000	---
K ₇	220.000	116.000	---	198.000	---	---	---	---	---	---
K ₈	95.000	78.000	---	60.000	---	68.000	---	70.000	---	---
K ₉	90.000	85.000	---	64.000	---	80.000	---	---	---	---

1
2
3
1

Tabelle II - Fibrinogen in mg%

	Leerwert	1/2 St.	1 St.	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	10 St.	12 St.	2' St.
K ₁	286	264	242	216	112	160	158	136	---	---
K ₂	242	232	208	---	220	---	---	---	119	88
K ₃	194	198	154	154	60	140	---	---	---	---
K ₈	205	190	---	163	---	---	100	---	---	---
K ₉	275	245	---	270	---	---	---	---	---	---

Tabelle III - Faktor II, Faktor V, Faktor VII in Sekunden

	Leerwert	1/2 St.	1 St.	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	10 St.	12 St.	24 St.
K ₁	---	33,5 20,0 39,5	39,0 23,0 40,5	45,0 22,5 47,0	43 25 53	47 20,5 41,0	62 20,5 61,0	77 22,0 78,0	---	---
K ₂	---	33 19 40	35,5 19 39	41,5 20,0 44,0	48,5 21,0 49,0	45,0 21,5 46,0	---	---	62,0 20,0 71,5	70,5 37,0 134,0
K ₃	34,5 20,0 37,5	35,5 20,0 35,5	42 20 42	35,5 19,5 35,5	33,0 19,5 33,0	36 20 36	---	50 20 50	---	---
K ₄	40,0 21,5 34,5	---	38,5 21,5 36,0	39,0 21,2 38,0	---	---	---	---	---	45,0 25,5 48,0
K ₅	30,5 20,0 45,8	40,0 19,0 46,5	---	---	---	50,0 23,5 48,0	---	---	52,8 23,8 34,0	---
K ₆	31,5 24,5 39,5	41,0 20,0 41,5	---	---	---	33 21 42	---	---	39,5 21,0 42,8	---
K ₇	49,0 21,5 42,0	35,5 22,0 45,0	---	40,8 21,5 45,0	---	44,5 21,0 44,5	---	---	40,0 16,0 48,0	---
K ₈	26,5 30,0 46,0	45,2 32,0 45,5	---	65,0 25,5 44,5	---	41 29 42	---	---	58,0 33,0 69,0	---
K ₉	34 24 38	24 22 40	---	32,0 24,0 38,5	---	38,0 25,5 45,5	---	---	---	---

Tabelle IV - R-Zeit, K-Zeit

	Leerwert	1/2 St.	1 St.	2 St.	4 St.	6 St.	10 St.	12 St.	24 St.
K ₁	9 ¹⁶ 2 ⁴⁸	--	--	8 1 ⁴⁵	7 1 ¹⁵	9 ³⁰ 1 ³⁰	8 4 ³⁰	--	--
K ₂	8 1 ⁴⁵	4 ⁴⁵ 1 ⁴⁵	--	4 ³⁰ 1 ⁴⁵	8 1 ³⁰	6 2	--	16 ⁴⁵ 13 ²⁰	11 6
K ₃	10 ³⁰ 5	--	7 ¹⁵ 2 ³⁰	--	--	--	6 ³⁰ 4 ¹⁵	--	--
K ₅	7 ⁵ 2 ⁵	7 ⁵ 4	--	--	--	5 ⁵ 3	--	--	--
K ₆	7 ⁵ 4	6 ⁵ 3 ⁵	--	3 ⁵ 5	--	4 5 ⁵	--	--	--
K ₇	6 ⁵ 2 ⁵	7 2	--	5 ⁵ 3	--	6 ⁵ 3 ⁵	--	--	--
K ₈	9 4 ⁵	7 ⁵ 6 ⁵	--	4 6	--	--	--	--	--
K ₉	5 3	6 ⁵ 4	--	6 ⁵ 2 ⁵	--	--	--	--	--

Tabelle V - TEG, M_E in mm

	Leerwert	1/2 St.	1 St.	2 St.	4 St.	6 St.	10 St.	12 St.	24 St.
K ₁	61	---	---	65	63	62	41	---	---
K ₂	62	58	---	58	55	---	---	38	42
K ₃	53	---	53	---	---	---	42	---	---
K ₅	62	58	---	---	---	60	41	---	---
K ₆	56	47	---	41	---	37	---	---	---
K ₇	65	67	---	58	---	61	---	---	---
K ₈	54	42	---	36	---	---	---	---	---
K ₉	54	49	---	56	---	---	---	---	---

Tabelle VI - Hämat krit in %, Hämoglobin in %

	Leerwert	1/2 St.	1 St.	2 St.	4 St.	6 St.	11 St.	12 St.	24 St.
K ₁	34,0 ---	35,0 ---	36,0 ---	35,0 ---	29,0 ---	28,9 ---	25,0 ---	---	---
K ₂	28,0 10	31,5 10	30,0 9,1	26,0 8	23,5 7	22,5 6,5	---	20,0 6	17,0 5,1
K ₃	31 13	29 11,6	28 9,0	25 8,0	23 7,0	23 7,0	23 6,0	---	---
K ₄	41,0 15,0	---	38,0 12,2	---	---	---	---	---	32 4,2
K ₅	43 12,0	36 11,0	---	34,5 11,0	---	33 9,8	---	30 9,9	---
K ₆	37 12,5	35,5 12,1	---	34 11,5	---	29,5 9,8	29,5 8,8	---	---
K ₇	35 11,9	36 11,5	---	31,5 10,0	---	31 10,0	---	30 10,0	27 8,5
K ₈	36 14,3	36 11,8	---	31 10,1	---	28 9,6	15,0 4,9	---	---
K ₉	36 13,1	37 12,8	---	35 11,1	---	30 9,9	---	26 8	---

Tabelle VII - Gesamt - LDH in IE

	Leerwert	1/2 St.	1 St.	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	10 St.	24 St.
K ₁	136,5	136,5	154,7	327,5	691,6	679,4	2184,0	3185,5	---
K ₂	---	---	---	---	---	---	---	---	12.410

Mittelwerte

	Leerwerte	1/2 St.	1 St.	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	10 St.	12 St.	24 St.
Thr.	145,800	123,000	86,900	80,500	88,800	88,900	42,000	44,000	94,000	107,000
Fgn.	240	226	201	201	131	133	158	136	119	88
F II	35,37	35,65	35,75	42,7	40,5	41,9	62,0	61,5	50,5	57,75
F V	22,8	21,75	21,37	22,0	21,8	22,75	20,5	21,0	22,76	31,25
F VII	40,5	41,9	39,4	41,7	45,0	43,1	61,0	64,0	57,1	91,0
R-Zeit	742	7	715	451	730	68	---	715	645	11
K-Zeit	37	330	230	331	122	256	---	422	1320	6
TEG M _E	58,37	53,5	53	52,3	59	55	---	41,5	38	42
HK	35,7	35,0	33	31,5	25,16	30,68	---	23,12	26,5	25,3
Hb	12,7	11,5	10,1	9,95	7,0	8,9	---	6,56	8,47	5,9
LDH	136,5	136,5	154,7	327,6	691,6	679,4	2184,0	3185,5	---	12410,0

Thr. = Thrombozyten

TEG R-Zeit in min.

TEG M_E in mm

Fgn. = Fibrinogen in mg%

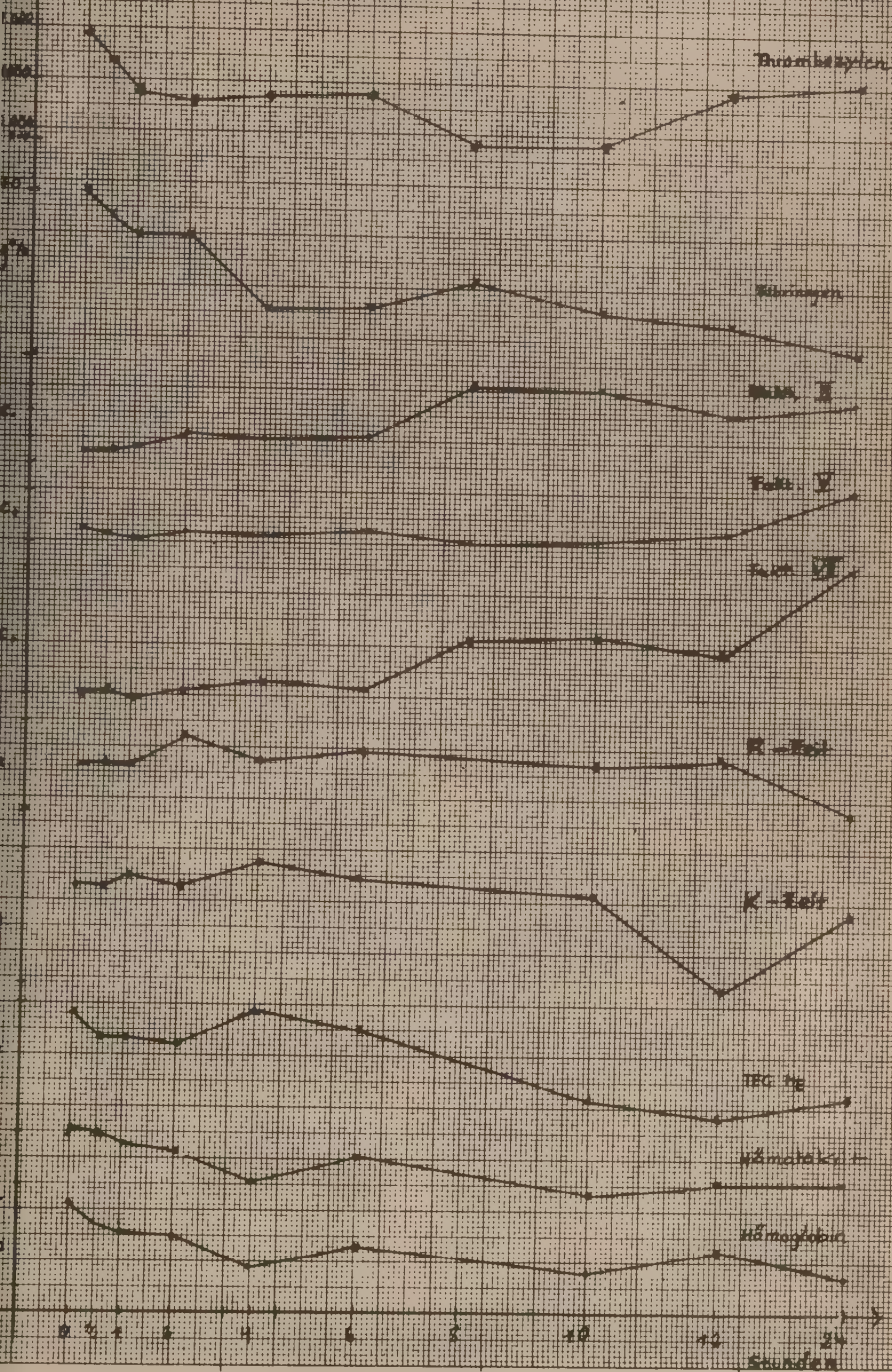
F II, F V, F VII in sec.

Hämatokrit in %

Hämoglobin in g%

LDH in IE

Mittelwerte

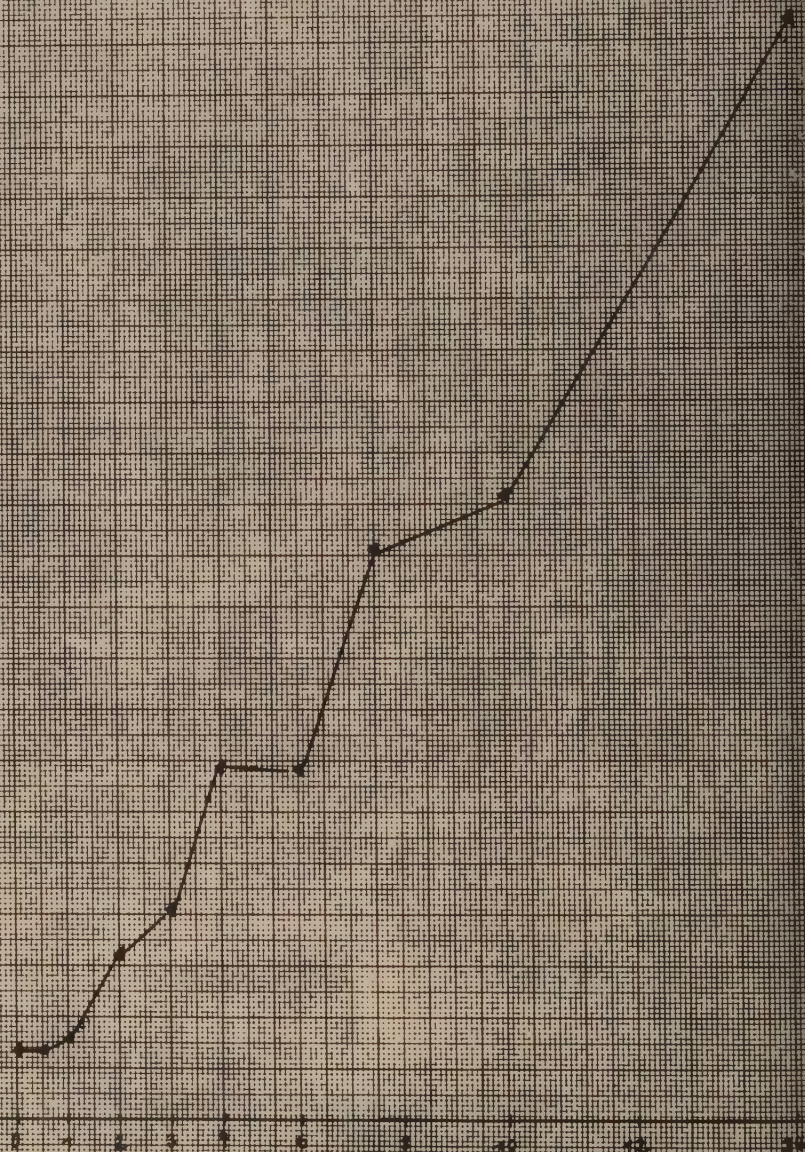


JE

Middelwerte von LDH

15.000
14.000
13.000
12.000
11.000
10.000
9.000
8.000
7.000
6.000
5.000
4.000
3.000
2.000
1.000
500
0

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15



Ergebnisse der Tierversuche:

Aufgrund der beschriebenen Beobachtungen kann man sagen, daß sich der klinische Verlauf der Dichloraethanvergiftung bei Mensch und Tier (Kaninchen) sehr nahe kommt.

Wie beim Menschen zeigt sich auch beim Kaninchen ca. eine halbe Stunde nach Eingabe des Giftes der narkotisierende Effekt. Dabei weist das EKG eines Versuchstieres Herzrhythmusstörungen mit Kammerextrasystolen auf. Nach spätestens 3 Stunden sind alle Tiere wieder wach, verharren jedoch antriebsarm bis bewegungslos in ihrem Stall. Über eine deutliche Tachypnoe erfolgt der Tod der Tiere im Kreislaufversagen. Der Zeitpunkt des Exitus ist von der verabreichten Dosis abhängig.

Die Obduktion ergibt bei den einzelnen Tieren folgende Befunde, die sich im wesentlichen stark ähneln:

- K₁ : Große, gelbe fleckige Leber, vergrößerte, weiche helle Milz. Kleinfleckige Blutungen in die Nierenoberfläche. Herz leicht dilatiert. Dunkle Lungen. Gelber Ascites. Blase leer. Blut geronnen.
- K₂ : Blut nicht geronnen. Blase stark gefüllt (20 - 25 ml), gelb-trüber Urin. Herzkammern beiderseits dilatiert,

schlaff, sonst o.B. Lungen blaß, sonst o.B., Leber schlaff, an der Oberfläche einzelne bis stecknadelkopfgroße, gelbe Bezirke, Milz o.B., Nieren äußerlich o.B., fragliche Schwellung. Nierenrinde gelblich-glasig trüb, keine Blutungen. Die Magenschleimhaut zeigt einzelne gerötete, z. T. blutunterlaufene und ulcerierte Bezirke.

K₃ : Exitus nach 12 Stunden Versuchsdauer. Fragliche zentrale Pneumonie, Blutstauung, Zustand nach Lungenödem. Kein Infarkt, keine Blutungen. Herz beiderseits dilatiert, Ventrikel mit Koageln gefüllt, sonst o.B., Leber: makroskopisch multiple interlobuläre, gelbliche Verfärbungen, am Rande oft millimeterbreite gelb gefärbte Zonen, vergrößert und weich. Milz o.B. Die Rinde beider Nieren gelb-glasig, trüb. Rinden-Markzone durch vermehrte Blutfülle abgesetzt. Blase stark gefüllt (25 - 30 ml). Magen und Darm o.B.

K₄ : Katheterschwierigkeiten. Tier nach 24 Stunden mit Pernocton getötet. Leber gelbfleckig, Nieren blaß, sonst o.B., Serum lipämisch.

K₅ : Exitus nach 18 Stunden. Leber dunkelrot, weniger gelb. Nieren blaß, keine Blutungen, Lungenödem.

K₆ : Exitus nach 18 Stunden. Leber gelbbrot, fleckig, Nieren blaß, keine Blutungen.

K₇ : Exitus nach 36 Stunden. Leber gelbrot, fleckig.

Milz vergrößert, Nieren blaß, sonst o.B.

Subperikardiale Blutungen. Lungenödem.

K₈ : Exitus nach 11 Stunden. Petechiale Blutungen auf der Lungenoberfläche, volle Blase, hellgelbe Leber.

Kapselfibrose der Milz. Stauungsniere.

K₉ : Vereinzelt petechiale Blutungen auf der Lunge, Blutungen in das Thymusgewebe. Volle Blase. Leber unauffällig. Stauungsniere.

Gerinnungsanalyse:

Im TEG zeigt sich, typisch für die Verbrauchskoagulopathie, zuerst eine Hyper-, dann eine Hypokoagulabilität.

Die R-Zeit findet sich nach 24 Stunden verlängert, nachdem sie zunächst lange Zeit verkürzt war.

Ein Thrombozytensturz ist schon eine halbe Stunde nach Applikation des Giftes zu beobachten. 8 - 10 Stunden danach sind die Thrombozyten auf ein Minimum abgesunken. Die Thrombusfestigkeit im TEG ist zu dieser Zeit maximal herabgesetzt. Zunächst findet sich ein Ansteigen der Aktivität von Prothrombin, Acceleratorglobulin und Faktor VII, dann ein Abfall sämtlicher Faktoren, auch der Faktoren I und II.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER TIERVERSUCHE:

Das Tierexperiment zeigt, daß die Intoxikation mit Dichloraethan eine Verbrauchskoagulopathie mit ihren charakteristischen Merkmalen zur Folge hat: Initiale Hyperkoagulabilität mit Verkürzung der Gerinnungszeit und Aktivitätszunahme von Faktor V. Der Thrombozytopenie folgt eine Hypokoagulabilität. Hierzu paßt der Abfall von Fibrinogen, Prothrombin Akzeleratorglobulin. Schließlich wird das Bild der Verbrauchskoagulopathie nach ca. 6 Stunden von einer zunehmenden Bildungsstörung der Gerinnungsfaktoren Prothrombin, Fibrinogen und Akzeleratorglobulin infolge der schweren Parenchymschädigung der Leber überlagert, die jetzt im Vordergrund steht. Diese Zeitangabe wird durch das Verhalten der Gesamt-LDH im Serum möglich. Auffallend ist die Vermehrung der LDH-Banden IV und V ca. 6 Stunden nach Versuchsbeginn, die auf eine Leberschädigung durch die Leberdystrophie als Ursache der LDH-Vermehrung hinweisen.

Wenn man sich nun die Frage stellt, wie die Verbrauchskoagulopathie durch Dichloraethan gestartet wird, so kann hierauf eine definitive Antwort noch nicht gegeben werden. Möglich ist, daß dieses Gift durch seine Lipoidlöslichkeit die Thrombozytenmembran schädigt und dadurch Thrombozytenlipide freisetzt. Möglicherweise ist auch ein schneller

Anstieg der freien Fettsäuren nach Dichloraethan für die initiale Hyperkoagulabilität verantwortlich (HUTH) (9).

Hinzu kommen wahrscheinlich eine Schädigung der Gefäßendothelien und eine steigende Freisetzung der Gewebethromboplastine aus zugrundegehenden Leberparenchymzellen. Während die freien Fettsäuren ständig zunehmen, möglicherweise durch die katecholamininduzierte Lipidmobilisation aus den Fettdepots (STERN and BRODY) (10), (LARSON and PLAA) (11), fallen Triglyceride, Cholesterin und Beta-lipoproteide zunehmend ab. Eine Vermehrung der Triglyceride und Lipoproteide im Blut nach einer Lipidmobilisation setzt eine wenigstens teilweise erhaltene Leberfunktion voraus.

Die Leberverfettung nach einer Dichloraethanintoxikation kommt wahrscheinlich dadurch zustande, daß die freien Fettsäuren zwar nach wie vor in die Leber gelangen und dort zu Triglyceriden verestert werden, aber nicht mehr in Lipoproteide eingebaut und als solche in die Zirkulation abgegeben werden können (HUTH) (9).

DISKUSSION

Die vorliegenden Tierversuche zeigen, daß eine Verbrauchskoagulopathie sowie Herzrhythmusstörungen durch eine Intoxikation mit dem halogenierten Kohlenwasserstoff Dichloraethan, wie sie bei der eingangs beschriebenen tödlich verlaufenden Vergiftung eines 57jährigen Mannes geschildert wird, auch beim Tier in mehr oder weniger ausgeprägter Form reproduzierbar ist.

Auffallend ist bei Mensch und Tier der in gleicher Weise typische Phasenverlauf. Anfänglich kommt es zu einem narkotischen Stadium, dem nach einem kurzen Intervall des anscheinenden Wohlbefindens die 2. Phase folgt mit einer Gastroenterocolitis, einem cardiogenen Schock, einer z. T. beobachteten Nephropathie und vor allem einer ausgedehnten hämorrhagischen Diathese. Als 3. Phase kann man das Endstadium mit einer akuten gelben Leberdystrophie bezeichnen.

Die Toxizität des Dichloraethans ist mit der des Tetrachlorkohlenstoffs und des Chloroforms vergleichbar. Bei allen Intoxikationen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen wird der oben genannte Phasenverlauf beobachtet.

Man hat seit Jahrzehnten versucht, die toxische Wirkung dieser Stoffe auf einen gemeinsamen Nenner zurückzuführen. Vor allem haben sich Forscher vieler Länder mit der toxischen Leberverfettung durch halogenierte Kohlenwasserstoffe beschäftigt, da die Leberdystrophie mit Verfettung bislang als das führende Symptom solcher Vergiftungen galt. Diese hat man auch für die, nicht in allen Fällen beobachteten oder nur autoptisch registrierten Blutungen verantwortlich gemacht, da man diese vorwiegend im Sinne einer Bildungsstörung der Gerinnungsfaktoren verstand.

Einem Referat von RECKNAGEL (12) zufolge, änderten sich die Ansichten über den Entstehungsmechanismus der toxischen Leberverfettung durch Tetrachlorkohlenstoff in den letzten 20 Jahren mehrmals grundsätzlich.

Es wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt und durch neue Erkenntnisse jeweils widerlegt.

Bis 1948 waren es vor allem FISCHLER et al. (13) und ZILVERSMIT et al. (14), die glaubten, daß die toxische ebenso wie die nahrungsbedingte Leberverfettung auf einen Fehltransport von Fettsäuren als Phospholipide zurückzuführen sei.

Als quantitative Analysen der gesamten Körperphospholipide und des Neutralfettstoffwechsels durch Applikation der Radioisotopentechnik zur Verfügung standen, kam man zu der Erkenntnis, daß Fettsäuren im Plasma nicht nur als Phospholipide transportiert werden.

Während der folgenden 6 Jahre wurde die Arbeit auf diesem Gebiet beherrscht von der Mitochondrientheorie. In dieser Richtung vertraten CHRISTIE und JUDAH (15) und DIANZANI (16) die Ansicht, daß Tetrachlorkohlenstoff die Mitochondrien der Leberzellen zerstöre. Man vermutete, daß eine Fettanhäufung auf einen fehlerhaften Gang der normalen Fettoxydation zurückzuführen sei und daß der Tod der Leberzellen aus einer Unterbrechung des Energietransportmechanismus resultiere. 1959 erwies sich auch diese Hypothese als unhaltbar, da gezeigt werden konnte, daß eine Anhäufung von Triglyceriden und eine Degeneration des hepatocellulären endoplasmatischen Reticulums nach Tetrachlorkohlenstoff einer Degeneration der Mitochondrien um viele Stunden vorangeht (RECKNAGEL and ANTHONY) (17) und OBERLING und ROUILLER (18).

Der Hauptbeitrag des Schaffens dieser Periode war die Einführung von Methoden der biochemischen Cytologie in das Studium der experimentellen hepatischen Toxikologie.

1960 kam man in einem zweiten Wechsel der Ansichten zu der Überzeugung, daß eine Tetrachlorkohlenstoffvergiftung zur Blockade der hepatischen Triglyceridsekretion führe und für die Entstehung einer Fettleber verantwortlich sei (RECKNAGEL et al. (19), REES and SHOTLANDER (20), POGGI and PAOLETTI (21), MALING et al. (22) und HEIMBERG et al. (23)).

Des weiteren hat man während dieser Periode, etwa von 1960 bis 1965, die bereits erwähnte Kathecholaminhypothese aufgestellt, wobei besonders BRODY (24) und CALVERT und BRODY (25) vermuteten, daß Leberfettanhäufungen aus einem Überschuß an Fettsäuren resultierten, die aus Depots peripherer Fettgewebe mobilisiert würden. Man dachte dabei an eine Aktivierung des Hypophysen-Nebennierensystems.

LARSON und PLAA (26) und LARSON et al. (27) versuchten neben BRODY und CALVERT (24 und 25) außerdem, die hepatocellulären Nekrosen und die Triglyceridanhäufungen in der Leber nach Tetrachlorkohlenstoff als massive Entladungen des sympathischen Nervensystems zu deuten. Der Hauptbeweis für die Bedeutung dieses Systems bei der Entwicklung der hepatocellulären Nekrosen fundierte auf der Beobachtung, daß Ratten, deren Rückenmark durchtrennt wurde, bemerkenswert immun gegen dieses Gift waren.

Einer jüngsten Arbeit auf diesem Gebiete liegt als neue Erkenntnis zugrunde, daß die Intoxikation mit Tetrachlorkohlenstoff von der Spaltung der Kohlenstoff-Chlorid-Bindung abhängt (BUTLER) (28).

Gleichzeitig wurde die lange Zeit aufrecht erhaltene und auch heute wieder teilweise angenommene Ansicht, daß die Toxizität des Tetrachlorkohlenstoffs auf seiner Wirksamkeit als Fettlösungsmittel beruhe, aufgegeben. RECKNAGEL und GHOSHAL (29) und SLATER (30) versuchten dies dadurch zu beweisen, daß viele organischen, nicht polaren Verbindungen mit ähnlichen Löslichkeitseigenschaften z. B. nicht chlorierter Kohlenwasserstoff und Äther keine Hepatotoxine sind. Selbst einige Haloalkane, so argumentierten sie weiter, mit ähnlicher Löslichkeit wie Tetrachlorkohlenstoff, besitzen nur eine geringe Giftwirkung auf die Leber.

DI LUZIO et al. (31) sahen einen wichtigen Zusammenhang zwischen dem Stoffwechsel von Tetrachlorkohlenstoff und der peroxydativen Aufspaltung von cytoplasmatischen Membranstrukturfetten.

Es stehen heute noch nicht genügend Daten zur Verfügung, um zu entscheiden, ob die toxische Wirkung letzten Endes eine Folge des Stoffwechsels von Tetrachlorkohlenstoff ist oder nicht.

Obgleich der Mechanismus der toxischen Wirkung dieser Stoffe letztlich nicht geklärt ist, scheint heute wieder die Theorie der Lipoidlöslichkeit am einleuchtendsten zu sein (MOESCHLIN, 32). Sie würde die narkotisierende Wirkung, die gastrointestinalen Störungen und die nekrobiotischen Veränderungen der Leber und Nieren weitgehend erklären.

Die Aufgabe dieser Arbeit kann es nicht sein, die Frage nach der primären Giftwirkung des Dichloraethans zu beantworten. Hier interessiert vielmehr die auffallende hämorrhagische Diathese des geschilderten Falles, die sich auch im Tierexperiment weitgehend reproduzieren läßt. Die Sektion des Falles sowie der Versuchstiere zeigt jedoch, daß es sich nicht nur um eine hämorrhagische Diathese handelt, wie sie bei einem Mangel an einzelnen Gerinnungsfaktoren durch daniederliegende Bildung auftritt, vielmehr weisen die Thrombozytopenie und Thromben, die in den kleinen Lungengefäßen gefunden werden, auf eine komplexe Gerinnungsstörung mit Vorliegen einer gleichzeitigen intravasculären Gerinnung hin. Die generalisierte hämorrhagische Diathese und die gleichzeitige Thromboseneigung sind die pathognomonischen Zeichen der Verbrauchskoagulopathie (IASCH, 33).

Die Gerinnungsanalysen des geschilderten Vergiftungsfalles und der Versuchstiere mögen dies näher erläutern. Sie spiegeln den Zusammenbruch des gesamten Gerinnungssystems wider, unter welchem LASCH und HEENE (34) das physiologische Zusammenspiel von gerinnungsaktiven Plasmaproteinen und Thrombozyten einerseits und deren Umsatz und Abbau in der peripheren Strombahn sowie die Clearance der Endprodukte der Gerinnung durch das reticuloendotheliale System andererseits verstehen.

Dieses dynamische Gleichgewicht von latenter Gerinnung und latenter Lyse erfährt bei der Verbrauchskoagulopathie eine Dekompensation nach beiden Richtungen. Dabei handelt es sich nicht um eine mangelhafte Bildung oder Aktivierung der Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren, sondern im Gegenteil um einen Verbrauch durch Steigerung von Aktivierung und Umsatz. Verursacht durch die hier durch das Gift ausgelöste Thrombozytolyse, Hämolyse und Organzellschäden (Leber) kommt es zur generalisierten intravasculären Gerinnung, in deren Folge die hämorrhagische Diathese, der Schock und das akute Cor pulmonale beobachtet werden.

Die hämorrhagische Diathese wird in dem oben berichteten Falle einer tödlich verlaufenden Dichloraethanvergiftung ca. 20 Stunden nach Einnahme des Giftes bemerkt. Zunächst fallen die verstärkten Blutungen aus Venenpunktionen auf.

Danach tritt ein massives Bluterbrechen ein, das noch mehrmaliges Absaugen von blutigem Mageninhalt erforderlich macht.

Autoptisch lassen sich flächenhafte Blutungen der Schleimhaut des Ösophagus, des Restmagens (Zustand nach Billroth II) und der Rectumschleimhaut erkennen. Außerdem sind subperikardiale, subendokardiale und myokardiale Blutungen nachweisbar. Gerinnungsanalytisch zeigt sich dabei das typische Bild einer Verbrauchskoagulopathie: Die Thrombozyten sind mit 14300 maximal erniedrigt. Das Fibrinogen ist bis auf nicht meßbare Werte abgesunken. Die maximale Thrombuselastizität im TEG ist gleich 0. Im TEG erweist sich das Blut somit als ungerinnbar. Desgleichen zeigen die Faktoren II, V, VII und XIII einen deutlichen Abfall, während die Fibrinolyse auf das Vierfache angestiegen gefunden wird.

Das akute Cor pulmonale als weitere Folge der Verbrauchskoagulopathie läßt sich bei diesem Patienten und teilweise auch bei den Versuchstieren in dreifacher Hinsicht verifizieren:

1. Im EKG: Ventriculäre Extrasystolen, Rechtsschenkelblock.
2. Autoptisch makroskopisch: Dilatation des re. Ventrikels.
3. Histologisch: Thromben in den kleinen Lungengefäßen.

Die Herzrhythmusstörungen sind hier wie bei einem akuten Cor pulmonale als Folgen der Verlegung der Lungenstrombahn zu verstehen.

Als weiteres schwerwiegendes Symptom der Verbrauchskoagulopathie ist der Schock anzusehen. Wegen der häufigen klinischen und experimentellen Verknüpfung von Schock und ausgedehnter Gerinnung erhebt sich die Frage nach Ursache und Wirkung.

Im Falle der Intoxikation mit Dichloraethan kann der Schock als Folge der Verbrauchskoagulopathie betrachtet werden. MC KAY (35) unterscheidet zwischen einem unmittelsbaren "reversiblen" Blutdruckabfall (sofort nach Applikation einer gerinnungsfördernden Substanz) und der sekundären "irreversiblen" Hypotonie. Genügend Beweise stehen zur Verfügung, weniger aus der Humanpathologie als vielmehr aus dem Tierexperiment, welche zeigen, daß eine ausgedehnte Gerinnung (disseminated clotting) eine Hypotonie verursacht und daß die Hypozirkulation ihrerseits wiederum auf den Blutgerinnungsmechanismus fördernd wirkt.

In Tierversuchen mit Hunden verwendet MC KAY (35) als gerinnungsfördernde Substanzen u. a. Injektionen von unverträglichem Blut, Fruchtwasser und Thrombin sowie Endotoxin, und zwar intravenös oder intraaortal appli-

ziert. Dabei tritt ein prompter Blutdruckabfall auf, (bei den 3 erstgenannten stärker als bei der letzten), der jedoch nur kurzdauernd anhält, um sich innerhalb von 15 - 45 Minuten wieder zu normalisieren. Daß hier die generalisierte Gerinnung für den Blutdruckabfall verantwortlich ist, beweist die Tatsache, daß dieser Blutdruckabfall verhindert oder wenigstens vermindert werden kann, wenn man vor der gerinnungsfördernden Substanz Heparin gibt. Der Blutdruckabfall nach den einzelnen gerinnungsfördernden Substanzen ist unterschiedlich stark und kann durch Heparin nicht in gleicher Weise verhindert werden. Dies bedeutet, daß die generalisierte Gerinnung bei den einzelnen Substanzen nur als Teilfaktor für den resultierenden Schock verantwortlich ist. Als zusätzliche Faktoren seien die zeitweilige Verlegung kleiner Blutgefäße durch Massen von agglutinierten Erythrozyten oder Thrombozytenagglutinatèn oder die Freisetzung biogener Amine wie Serotonin, Histamin und Kalikrein erwähnt.

Auch wenn als gerinnungsfördernde Substanz Endotoxin verwendet wird, zeigt sich, daß sich der Blutdruck bei Heparinisierung der Hunde bald normalisiert. MC KAY weist jedoch darauf hin, daß Endotoxin seine

unmittelbare hypotensive Wirkung durch andere Mechanismen als durch intravasculäre Gerinnungsvorgänge verursacht, zumal der Blutdruckabfall auftritt und sich wieder normalisiert, bevor noch Fibrinthromben in den kleinen Gefäßen nachweisbar sind. Hohe Dosen, z. B. eine Applikation von 4 mg/kg Körpergewicht Bakterien-Endotoxin führen jedoch bei 23 von 25 Tieren innerhalb von 24 Stunden zum irreversiblen Schock und zum Tode. Bei zuvor heparinisierten Tieren tritt der Tod nur in 13 von 25 Fällen ein. In dieser Gruppe zeigt sich vor allem in der Spätphase des Endotoxinschocks ein geringer Blutdruckabfall als sonst und autopsisch kann der Beweis erbracht werden, daß das Heparin eine Thrombosierung verhindert hat.

Ein weiterer Teilfaktor für die Aktivierung der intravasculären Gerinnung ist der Zustand des Gefäßbettes zum Zeitpunkt der ablaufenden Gerinnung. So führen z. B. chirurgische Traumen wie Laparatomie, Nierenbiopsie oder einseitige Nephrektomie bei Hunden zur generalisierten Thrombosierung in den Schleimhautkapillaren des Gastrointestinaltraktes und zum progressiven, irreversiblen Schock, wenn gleichzeitig unverträgliches Blut i. v. zugeführt wird. Der Schock kann verhindert werden, wenn man die obere Mesenterialarterie während der Infusion des unverträglichen Blutes in die Aorta

ligiert. So kann MC KAY beweisen, daß der Schock zumindest teilweise als Folge der intravasculären Gerinnung anzusehen ist.

Stellen wir nun die Ergebnisse der Tierversuche dem beschriebenen Fall gegenüber, so sehen wir, daß die Symptomatik beim Menschen derjenigen im Tierexperiment in vieler Hinsicht sehr nahe kommt. Nach der Intoxikation mit Dichloraethan zeigt sich experimentell beim Kaninchen wie beim Menschen ein phasenhafter Ablauf der Vergiftungserscheinungen, bei welchem als auffallendste Symptome neben der Leberdystrophie mit Leberverfettung

- a) Blutungen
- b) Herzrhythmusstörungen
- c) gerinnungsanalytisch die Zeichen einer Verbrauchs-koagulopathie und
- d) der Exitus letalis im Kreislaufversagen dominieren.

Die Blutungen sind bei den Tieren in der Hauptsache autoptisch nachweisbar. Dabei lassen sich vor allem petechiale Blutungen auf der Lungenoberfläche, daneben aber auch eine Blutung in das Thymusgewebe, in die Nierenoberfläche und subperikardiale Blutungen erkennen.

Das Bild der Verbrauchskoagulopathie erweist sich als weitgehend identisch bei Mensch und Tier: Der deutliche Abfall der Thrombozyten, des Fibrinogens, der maximalen Thrombusfestigkeit M_E im TEG der Faktoren II, V und VII, der K-Zeit der R-Zeit sowie der massive Anstieg der Gesamt-LDH, wie sie die Tabellen auf Seite 12 (beschriebener Fall) und die Tabellen auf Seite 23 - 32 (Tierexperimente) wiedergeben, seien in der folgenden Tabelle gegenübergestellt und miteinander verglichen.

Vergleichstabelle der Gerinnungsfaktoren sowie weiterer gemeinsamer Symptome bei Mensch und Tier nach Dichloräthylvergiftung.

<u>Symptome</u>	<u>Mensch</u>	<u>Tier</u>
Blutungen	+	+ bei 4 von 9 Tieren
Thrombozyten	Abfall auf 14300	Abfall von 145000 auf 42000
Fibrinogen	Abfall bis 0 mg%	Abfall von 240 auf 88 mg%
Faktor II	Abfall unter 10%	deutlicher Abfall
Faktor V	"	"
Faktor VII	"	"
TEG M _E	= 0	maximal verschmälert auf 38 mm
R-Zeit	nicht meßbar	maximal verlängert auf 16,45 min.
K-Zeit	"	maximal verlängert auf 13,3 min.
Herzdilatation	re. Ventrikel	bei 3 Tieren bds.
Große, gelbe schlaffe Leber	+	+ bei 7 Tieren
Nierenveränderungen	Nierenverfettung	Nierenrinde gelblich, glasig trüb bei 2 Tieren, blasse Nieren bei 4 Tieren, Stauungsniere bei 2 Tieren.

Nicht nur mit den beschriebenen Tierversuchen, bei denen es sich ja um eine Intoxikation mit dem gleichen Gift handelt, können wir die Symptomatik der Verbrauchs-koagulopathie mit der des beschriebenen Falls vergleichen, sondern ebenso mit einer Reihe weiterer klinischer Äquivalente. So sind z. B. in der Literatur zahlreiche Fälle von Essigsäurevergiftung beschrieben, bei welchen in den letzten Jahren eine Verbrauchskoagulopathie als Komplikation festgestellt wurde.

1967 hatte ich zusammen mit Chefarzt Dr. Gerardy am Kreis-krankenhaus Kandel Gelegenheit, einen solchen Fall selbst zu beobachten. Dabei handelte es sich um einen 27-jährigen Mann, der unter lautem Stöhnen bei heftigsten Schmerzen zur stationären Aufnahme kam, wobei er eben noch verständlich machen konnte, daß er Essigessenz getrunken hatte. Die suizidale Absicht war offensichtlich. Kurz danach verlor der Patient das Bewußtsein. Nach 1 - 2 Stunden beobachteten wir eine rasch zunehmende ikterische Verfärbung der Skleren und des ganzen Körpers. Eines der gefürchteten, komplizierenden Symptome dieser Vergiftung war eingetreten, nämlich die Hämolyse. Anschließend lief das Blut aus sämtlichen durch Injektionen bedingten Einstichstellen und schließlich aus Mund, Nase und Harnblase.

Das Blut, zur Beobachtung über mehrere Stunden aufbewahrt, erwies sich als völlig ungerinnbar, so daß wir eine totale Afibrinogenämie im Rahmen einer Verbrauchs-koagulopathie annehmen mußten. In Ermangelung eines speziellen Gerinnungslabors, konnte sich die Therapie nur nach klinischen Gesichtspunkten richten. Außer einer anfänglichen massiven Schmerzbekämpfung und Tracheotomie mit Pulmomatbeatmung wegen Apnoe sowie Infusionen von Natriumbicarbonat, Rheomacrodex und Distraneurin, ferner einer Antibioticaphylaxe mit Hydracillin, behandelten wir den Patienten mit Liquemin und Humanfibrinogen-Infusionen. Obwohl sich nach mehreren Stunden wieder eine deutliche Gerinnbarkeit des Blutes bemerkbar machte, erwies sich der Erfolg nur als vorübergehend. Der Patient kam 12 Stunden nach Einnahme der Essigsäure mit einer massiven Blutung ad exitum.

Bei der Sektion durch das gerichtsmedizinische Institut in Mainz sahen wir neben starken Verätzungen sämtlicher Schleimhäute (die Schleimhaut des Ösophagus war in handschuhfingerförmigen Fetzen abgelöst) massivste Blutungen in sämtliche Organe, einschließlich Muskulatur und Körperhöhlräume.

KRECKE und SESSNER et al. (36) berichten über einen ähnlichen Fall, bei welchem jedoch die Möglichkeit der Kontrolle der Gerinnungsfaktoren gegeben war:

Der 40-jährige Mann hatte, ebenfalls in suicidalen Absicht, 2 Tassen Essigessenz getrunken. Zwei Stunden später Beginn der Therapie mit Tracheotomie, Infusionen abwechselnd mit 5 %iger NaHCO_3 -Lösung und Laevulose, wegen Apnoe mit Pulmonatbeatmung.

Die Gerinnungsanalyse zeigte in der initialen Phase einen deutlichen Abfall des Prothrombinkomplexes (Prothrombin, Faktor V, VII und IX), wobei das Acceleratorglobulin ca. 5 Stunden nach Einnahme der Säure mit 5 % einen maximal niedrigen Wert erreichte, um sich dann zunächst rasch wieder zu normalisieren. Ein wesentliches Absinken der Thrombozyten wurde nicht beobachtet. Das Thrombelastogramm war anfänglich in typischer Weise verlängert und verschmälert. An weiteren Befunden, die hier interessieren, zeigten sich die LDH auf 1095 IU, die SGOT auf 300 IU, die SGPT auf 219 IU und die alkalische Phosphatase auf 8,5 IU erhöht.

Dieser Patient kam trotz einer intensiven antibiotischen Therapie über eine finale Pneumonie mit hyperpyretischen Temperaturen am 5. Tag nach der Intoxikation im Herz-Kreislaufversagen ad exitum.

Autopsisch wurden zum Teil ähnliche Befunde gesehen, wie wir sie von der geschilderten tödlich verlaufenden Dichlor-

aethanvergiftung kennen: Neben hochgradigen, bis zum Antrum ventriculi reichenden, Schleimhautverätzungen und pseudomembranösen, nekrotisierenden Entzündungen von Larynx, Trachea und Bronchien, die für die Säurevergiftung typisch sind, fanden sich eine starke, vorwiegend azinozentrale und auch diffuse mittel- bis großtropfige Leberzellverfettung mit kleinherdigen Leberzellnekrosen, ferner ausgedehnte Pankreasfettgewebnekrosen. Desgleichen bestanden multiple punkt- bis fleckförmige Blutungen in der Pleura visceralis, ein rechtsseitiger hämorrhagischer Pleuraerguß (300 ml) und fleckförmige subendokardiale Blutungen in der Ausflußbahn der rechten Herzkammer. Die histologische Untersuchung der Nieren ergab eine geringgradige hämoglobinurische Nephrose sowie eine diffuse feintropfige Verfettung der Harnkanälchenepithelien.

Daß eine Verbrauchskoagulopathie nicht so selten auftritt, wie sie im allgemeinen diagnostiziert wird, wurde von HUTH (37) dargestellt. In der Universitätsklinik in Gießen wurden in weniger als 3 Jahren über 100 Fälle mit einer Verbrauchskoagulopathie beobachtet, und zwar gleichermaßen bei Frauen und Männern im Erwachsenenalter als auch bei Kindern, z. B. bei der Meningokokkensepsis, beim Kasabach-Merritt-Syndrom, bei der Purpura

fulminans oder beim hämolytisch-urämischen Syndrom. Bei den akuten Formen im Erwachsenenalter sind besonders gefürchtet: Der septische Abort und die Verbrauchskoagulopathie im Rahmen eines cardiogenen oder hämorrhagischen Schocks.

Heute wissen wir jedoch, daß eine Verbrauchskoagulopathie nicht nur bei akuten Krankheitsgeschehen, sondern ebenso bei den verschiedensten subakuten bis chronischen Formen in der inneren Medizin auftreten kann. Hier erwähnt HUTH (37) z. B. die unreifzellige Leukämie, die Polyzythämie, die thrombotische, thrombozytopenische Purpura, die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Neoplasmen, Virusinfektionen und nicht zuletzt die Lebercirrhose.

Nach HÖRDER und Mitarbeitern (38) darf man bei den Gerinnungsstörungen, die bei der Lebercirrhose mit einer erheblichen Aktivitätsminderung zahlreicher Gerinnungsfaktoren einhergehen, nicht nur an eine Bildungsstörung der betreffenden Proteine denken, sondern vielmehr kann es sich auch hier um ein komplexeres Geschehen handeln, wenn gleichzeitig eine Verminderung von Fibrinogen, Faktor II, V, VII, VIII, IX, X und XIII zusammen mit einer ausgeprägten Thrombozytopenie und Thrombozytopathie auftreten. Ein Beweis

dafür, daß es sich hier um eine Verbrauchskoagulopathie handelt, beruht darauf, daß die Thrombozytopenie und die Aktivitätsminderung der Gerinnungsfaktoren durch Heparininfusionen normalisiert und die sekundäre Hyperfibrinolyse beseitigt werden kann.

Dieses gleichzeitige Nebeneinander von Bildungsstörung mit Verminderung der Faktoren des Prothrombin-komplexes einerseits und Umsatzstörung im Sinne eines kontinuierlich ablaufenden intravasculären Gerinnungsprozesses als Ursache der Blutungsneigung bei Lebercirrhosen wurde schon 1965 u. a. von VERSTRAETE und Mitarbeitern (39) bei einzelnen Fällen beschrieben.

Z U S A M M E N F A S S U N G :

An einem Fall einer tödlich verlaufenden Dichloraethanvergiftung wird beobachtet, daß dieses Gift nicht nur die seit langen bekannte akute gelbe Leberdystrophie, eine nekrotisierende Nephropathie, eventuell mit Urämie, Schock und Kreislaufversagen und eine Blutungsneigung zur Folge hat. Der hämorrhagischen Diathese bei der Dichloraethanvergiftung liegt eine komplexe Ursache zugrunde, die nicht nur als Bildungsstörung einzelner Gerinnungsfaktoren in der geschädigten Leber verstanden werden kann. Das gleichzeitige Nebeneinander von hämorrhagischer Diathese und Thrombenbildung sowie die Gerinnungsanalysen erlauben die Annahme, daß es sich hier um eine Verbrauchskoagulopathie handelt.

In anschließenden Tierversuchen, wobei eine perorale Dichloraethanvergiftung bei insgesamt 9 Kaninchen experimentell durchgeführt wird, kann gezeigt werden, daß die halogenierten Kohlenwasserstoffe tatsächlich in der Lage sind, eine Verbrauchskoagulopathie auszulösen.

Die Ergebnisse der Tierversuche weisen, besonders die Gerinnungsanalysen betreffend, sehr ähnliche Befunde

wie der geschilderte Fall auf. Die Tiere sterben ebenfalls im Herz-Kreislaufversagen, zeigen autoptisch Blutungen und an einem Tier lassen sich, wie bei dem geschilderten Patienten, Herzrhythmusstörungen nachweisen. Weitere mit einer Verbrauchs-koagulopathie einhergehende Krankheitsbilder werden erwähnt. Dabei wird auf die Essigsäurevergiftung und die Lebercirrhose näher eingegangen.

12. RECKNAGEL, R.D.: Carbon tetrachloride hepatotoxicity.
Pharmacol. Rev. 19, 145-196 (1967)
13. FISHLER, M.C.,
ENTENMAN, C.,
MONTGOMERY, M.L.,
CHAIKOFF, J.L.: The formation of phospholipid by the
heparinized dog as measured with
radioactive phosphorus.
J. Biol. Chem. 150: 47-55, 1943
14. ZILVERSMIT, D.B.,
ENTENMAN, C.,
FISHLER, M.C.,
CHAIKOFF, J.L.: Turnover rate of phospholipids in the
plasma of the dog as measured with
radioactive phosphorus.
J. Gen. Physiol. 26: 333-341, 1943
15. CHRISTIE, G.S.,
and JUDAH, J.D.: Mechanism of action of carbon tetra-
chloride on liver cells.
Proc. Roy. Soc., Ser. B 142: 241-257,
1954
16. DIANZANI, M.U.: Uncoupling of oxydative phosphorylation
in mitochondria from fatty livers.
Biochem. Biophys. Acta 14: 514-532, 1954
17. RECKNAGEL, R.O.,
and ANTHONY, D.D.: Biochemical changes in carbon tetra-
chloride fatty liver: Separation of fatty
changes from mitochondrial degeneration.
J. Biol. Chem. 243: 1052 - 1059, 1959
18. OBERLING, Ch. and
ROUILLER, Ch.: Les effets de l'intoxication aigue au
tetrachlorure de carbon sur le foie du
rat.
Ann. Anat. Pathol. 1: 401-427, 1956
19. RECKNAGEL, R.O.,
LOMBARDI, B. and
SCHOTZ, M.C.: A new insight into the pathogenesis of
carbon tetrachloride fat infiltration.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104: 608-610,
1960
20. REES, K.R. and
SHOTLANDER, V.L.: Fat accumulation in acute liver injury.
Proc. Roy. Soc., Ser. B 157: 517-535,
1963
21. POGGI, M. and
PAOLETTI, R.: A new insight on carbon tetrachloride
effect on lipid transport.
Biochem. Pharmacol. 13: 949-954, 1964
22. MALING, H.M.,
FRANK, A. and
HORNING, M.G.: Effect of carbon tetrachloride on
hepatic synthesis and release of
triglycerides.
Biochem. Biophys. Acta 64: 540-545,
1962

23. HEIMBERG, M., WEINSTEIN, J., DISHMON, G. and DUNKERLEY, A.:
The action of carbon tetrachloride on the transport and metabolism of triglycerides and fatty acids by the isolated perfused rat liver and its relationship to the etiology of fatty liver.
J. Biol. Chem. 237: 3623-3627, 1962
24. BRODY, T.M.:
In: Discussion on JUDAH, J. D. and REES, K. R. Mechanism of action of carbon tetrachloride.
Fed. Proc. 18: 1017-1019, 1959
25. CALVERT, D. N. and BRODY, T.M.:
Role of the sympathetic nervous system in CCl_4 -hepatotoxicity.
Amer. J. Physiol. 198: 669-676, 1960
26. LARSON, R.E. and PLAA, G. L.:
Effect of spinal cord transection on CCl_4 -hepatotoxicity.
Fed. Proc. 22: 189, 1963
27. LARSON, R.E., PLAA, G.L. and CREWS, L.M.:
The effect of spinal cord transection on carbon tetrachloride hepatotoxicity.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 6: 154-162, 1964
28. BUTLER, T.C.:
Reduction of carbon tetrachloride in vivo and reduction of carbon tetrachloride and chloroform in vitro by tissues and tissue constituents.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 134: 311-319, 1961
29. RECKNAGEL, R.O. and GHOSHAL, A.K.:
Lipoperoxydation as a vector in carbon tetrachloride hepatotoxicity.
Lab. invest. 15: 132-146, 1966
30. SLATER, T. F.:
Necrogenic action of carbon tetrachloride in the rat: A speculative mechanism based on activation.
Nature (London) 209: 36-40, 1966
31. DI LUZIO, N.R. and COSTALES, F.:
Inhibition of the carbon tetrachloride induced fatty liver by antyoxydants.
Fed. Proc. 23: 520, 1964

32. MOESCHLIN, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1959
33. LASCH, H.G., Verbrauchskoagulopathie (Pathogenese
KRECKE, H. J., und Therapie).
RODRIGUEZ-ERDMANN, F., Folia hämat. 6, 13 (1961)
SESSNER, H.H. und
SCHÜTTERLE, G.:
34. LASCH, H.G. und Methoden zur Untersuchung des Blut-
HEENE, D.: gerinnungs- und Fibrinolyse-systems.
Intern. 2: 42-55 (1968)
35. MC KAY, D.G.: Disseminated intravascular
coagulation. An intermediary
mechanism of Disease.
64 - 25155 (1965)
36. KRECKE, H.J., Klinik und Therapie der Essigsäure-
SESSNER, H.H., intoxication.
BUSCH, G., STRAUCH, M. Med. Welt 43, 2253-2259 (1962)
und MÜLLER, J.:
37. HUTH, K.: Blutung und Gerinnung als diagnostisch-
therapeutisches Problem.
Die ärztl. Fortbildung 21, 1229 (1968)
38. HÖRDER, M.H., HUTH, K., Verbrauchskoagulopathie bei Leber-
HEENE, D.L., LEINWE- cirrhose?
BER, B. und LASCH, H.G. Verh. Dtsch., Ges. inn. Med. 74,
(1968) im Druck
39. VERSTRAETE, M., Excessive consumption of Blood
VERMYLEN, C., Coagulation as cause Haemorrhagic
VERMYLEN, J. and Diathesis.
VANDENBROUCKE, J. Amer. J. Med. 38: 899-908 (1965)
40. FLETSCHER, A. P., Abnormal plasminogen-plasmin system
BIEDERMAN, O., (fibrinolysis) in patients with
DON MOORE, hepatic cirrhosis: its cause and
ALKJAERSIG, N. and consequences.
SHERRY, S.: J. Clin. Invest. 43, 4 (1964), 681-695
41. VAN DE LOO, J., Faktoren des fibrinolytischen Systems
SCHMIESING, G.: bei Leberkrankheiten.
Thromb. Diath. Hämorrhag. XIV, 3/4
(1965) 580-591
42. OLENDORF, P., Blood coagulation and plasma
RASMUSSEN, J. and fibrinolysis in geriatric patients
ASTRUP, T.: with decreased liver function.
Acta Med. Scand. 179, 1 (1966)
101-111

Herrn Professor Dr. H. G. LASCH bin ich
für die Überlassung des Themas zu Dank
verpflichtet.

Herrn Privatdozent Dr. HUTH danke ich
herzlich für die Betreuung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 17. September 1936 wurde ich als Tochter des Obersteuerinspektors Valentin Schmitt und seiner Ehefrau Luise, geb. Dossenbach, in Stockach geboren. Die Volksschule besuchte ich in Tiengen, Hamburg, Hogschür und Säckingen. Nach einem Jahr Mittelschule trat ich 1951 in das Deutsche Gymnasium in Würzburg ein, wo ich im Juli 1958 mein Abitur bestand.

Mit dem Wintersemester 1958/59 begann ich das Studium der Germanistik in Freiburg und wechselte nach dem ersten Semester zur medizinischen Fakultät über. Im April 1960 legte ich an der Universität Freiburg das Vorphysikum und im Februar 1962 an der Universität Göttingen das Physikum ab. Die klinischen Semester absolvierte ich an der Universität Heidelberg, wo ich mein Studium am 23. Juli 1965 mit dem Staatsexamen beendete.

Vom 1. September 1965 bis 31. März 1966 war ich in der Orthopädischen Klinik in Heidelberg-Schlierbach tätig und vom 1. April 1966 bis 30. September 1966 arbeitete ich in der Chirurgischen Abteilung des St. Josephskrankenhauses in Heidelberg.

Die restlichen Monate meiner Medizinalassistentenzeit leistete ich im Kreis Krankenhaus in Kandel wie folgt ab: vom 1. Oktober bis 30. November 1966 auf der Inneren Abteilung, vom 1. Dezember 1966 bis 31. März 1967 auf der Gynäkologischen Abteilung und vom 1. April 1967 bis 31. 8. 1967 wieder auf der Inneren Abteilung, wo ich seitdem meine Facharztausbildung in der Inneren Medizin begonnen habe.

